

2-Amino oxazolines and process for their preparation

Patent number: EP0167459
Publication date: 1986-01-08
Inventor: SCHAEFER MICHEL; MOINET GERARD; BESSIN PIERRE
Applicant: ROLLAND SA A (FR)
Classification:
- **international:** A61K31/42; C07D263/28
- **European:** C07D263/28
Application number: EP19850401360 19850704
Priority number(s): CH19840003263 19840705

Also published as:

OA8166 (A)
MA20480 (A1)
JP61155375 (A)
ES8705364 (A)
ES8700853 (A)

[more >>](#)**Cited documents:**

EP0117961
FR2448M
FR2444673

[Report a data error here](#)**Abstract of EP0167459**

The subject matter is specifically the 2-aminooxazolines of general formula in which Z is hydrogen, a halogen atom, a lower alkyl radical, a lower alkoxy radical, a trifluoromethyl radical, a trifluoromethoxy, cyano, nitro or carboxamido radical, a lower alkenyl radical, a (lower alkyl)thio radical, an alkylenedioxy group, a cycloalkenyl or lower cycloalkyl radical X denotes oxygen, sulphur, an imino radical of formula $<2bL>N-R1-$ in which R1 is hydrogen or a lower alkyl radical or an acyl radical derived from a carboxylic or sulphonlic organic acid - a methylene radical or a direct bond. Y denotes hydrogen, a lower alkyl radical, an unsubstituted or substituted phenyl radical, a hydroxyl or a phenoxy radical Y' denotes hydrogen or else Y and Y' together form the oxygen of a carbonyl group or else Y forms with the adjacent phenyl radical, when n is equal to zero, a saturated or unsaturated bicyclic, homocyclic or heterocyclic structure, R3 and R4, which are similar or different, denote hydrogen, a lower alkyl, lower alkenyl, lower aralkyl or (heteroaryl) lower alkyl, aryl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl or acyl radical derived from a carboxylic organic acid containing from 1 to 10 carbon atoms or an amino radical, or else R3 and R4 form with the nitrogen atom to which they are bonded the alkylene chain of a nitrogenous heterocyclic structure optionally interrupted by one or two other heteroatoms R denotes a hydrogen, a lower alkyl radical or an optionally substituted phenyl radical n is equal to zero or 1 n1 is equal to 0, 1 or 2 and p is equal to 1, 2 or 3. The compounds according to the invention may be converted into salts by addition of an inorganic or organic acid, preferably a therapeutically compatible acid. They are used as active principle in antidepressant or antihypertensive pharmaceutical compositions.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication: 0 167 459 B1

⑫

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

⑯ Date de publication de fascicule du brevet:
06.11.91

⑮ Int. Cl.5: C07D 263/28, A61K 31/42

⑯ Numéro de dépôt: 85401360.4

⑯ Date de dépôt: 04.07.85

⑯ 2-amino oxazolines et leur procédé d'obtention.

⑯ Priorité: 05.07.84 CH 3263/84

⑯ Titulaire: Albert ROLLAND S.A. Société dite
49, Rue St-André-des-Arts
F-75006 Paris(FR)

⑯ Date de publication de la demande:
08.01.86 Bulletin 86/02

⑯ Inventeur: Schaefer, Michel
4, Rue François Girardon
F-91380 Chilly Mazarin(FR)
Inventeur: Moinet, Gérard
15, Rue Lamartine
F-91400 Orsay(FR)
Inventeur: Bessin, Pierre
1, Allée Bossuet
F-91380 Chilly Mazarin(FR)

⑯ Mention de la délivrance du brevet:
06.11.91 Bulletin 91/45

⑯ Mandataire: Burtin, Jean-François
Cabinet GEFIB, 59, rue Edouard-Vaillant
F-92300 Levallois-Perret(FR)

⑯ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑯ Documents cités:
EP-A- 0 117 961
FR-A- 2 444 673
FR-M- 2 448

EP 0 167 459 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

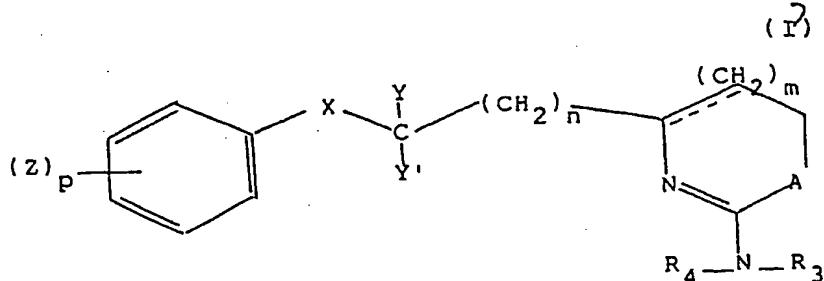
Description

Dans la demande de brevet européen EP-A-0117 961, la demanderesse a décrit à titre de composés nouveaux, les composés hétéro-cycliques dont la structure cyclique comporte deux hétéro-atomes, identiques ou différents, substitués par un groupe amino libre ou substitué.

5 Ces composés hétéro-cycliques répondent à la formule générale I'

10

15



20

dans laquelle Z est de l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle inférieur, un radical alcoxy inférieur, un radical trifluorométhyle, un radical trifluoro méthoxy, cyano, nitro, carboxamido, un radical alcényle inférieur, un radical (alcoyle inférieur) thio ou un groupe alcoylène dioxy.

X représente de l'oxygène, du soufre, un radical imino de formule N-R₁, dans laquelle R₁ est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, un radical méthylène ou une liaison directe

25 Y représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical phényle non substitué ou substitué, un hydroxyle ou un radical phénoxy

Y' représente de l'hydrogène

ou bien Y et Y' forment ensemble l'oxygène d'un groupe carbonyle

30 ou bien Y forme avec le radical phényle adjacent une structure bicyclique homocyclique ou hétérocyclique, saturée ou non saturée A représente S ou NH

R₃ et R₄ représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, alcényle inférieur, aralcoyle inférieur ou (hétéroaryl) alcoyle inférieur, aryle, alcooloxy carbonyle acyle dérivé d'un acide organique carboxylique ayant de 1 à 10 atomes de carbone

35 ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, la chaîne alcoylène d'une structure hétérocyclique azotée, éventuellement interrompue par un ou deux autres hétéro-atomes

m est égal à 0 ou 1

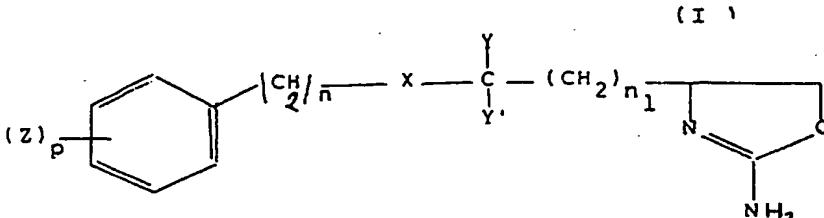
et p est égal à 1, 2 ou 3

40 L'invention se rapportait aussi aux sels de composés de formule générale I' dans laquelle les substituants Z, X, Y, Y', A, n et p sont définis comme précédemment, avec un acide minéral ou organique, de préférence thérapeutiquement compatible.

La présente invention a pour objet des composés proches de ceux de ladite demande de brevet européen, à savoir les oxazolines de formule générale I'

45

50



55

dans laquelle Z est de l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de Carbone

X représente de l'oxygène, du soufre, un radical imino, un radical méthylène ou une liaison directe

Y représente de l'hydrogène

ou bien Y et Y' forment ensemble l'oxygène d'un groupe carbonyle

ou bien Y' forme avec le radical phényle adjacent, lorsque n est égal à zéro, une structure bicyclique, hétérocyclique, saturée ou non saturée, choisie dans le groupe constitué par le benzofuran, l'indole,

5 l'indoline et le dihydrobenzofuran

n est égal à zéro ou 1

n₁ est égal à 0,1 ou 2

et p est égal à 1,2 ou 3

sous forme racémique ou optiquement active.

10 Les composés selon l'invention peuvent être salifiés par addition d'un acide minéral ou organique, de préférence un acide thérapeutiquement compatible.

Les composés selon l'invention comportent au moins un atome de carbone chiral et peuvent, de ce fait, exister sous forme racémique ou, après dédoublement, sous une forme optiquement-active.

15 Parmi les acides physiologiquement compatibles, on pourra citer les chlorhydrates, bromhydrates, les sulfates, les nitrates, les phosphates, les sulfites, les acétates, les butyrates, les caproates, les subérates, les succinates, les tartrates, les citrates, les itaconates, les glutamates, les aspartates, les benzoates, les triméthoxybenzoates, les salicylates, les niflumates, les flufenamates, les méfénamates, les nicotinates, les isonicotinates, les benzene-sulfonates, les méthanesulfonates, les éthanesulfonates, les iséthionates, les paratoluène sulfonates, les naphtalène-sulfonates, les glucose 1-phosphates ou les glucoses 1, 6-diphosphates.

20 Les acides qui ne sont pas utilisables en thérapeutique peuvent servir comme moyen d'isolement, de purification ou de dédoublement.

On pourra citer, à cet égard, les perchlorates, les iodates, les bromates, les vanadates ou les chromates, les sels avec l'acide strychnique, l'acide d-chrysanthémique, l'acide indolyl-3 acétique, l'acide dichlorophénoxy-isobutyrique ou l'acide citraconique.

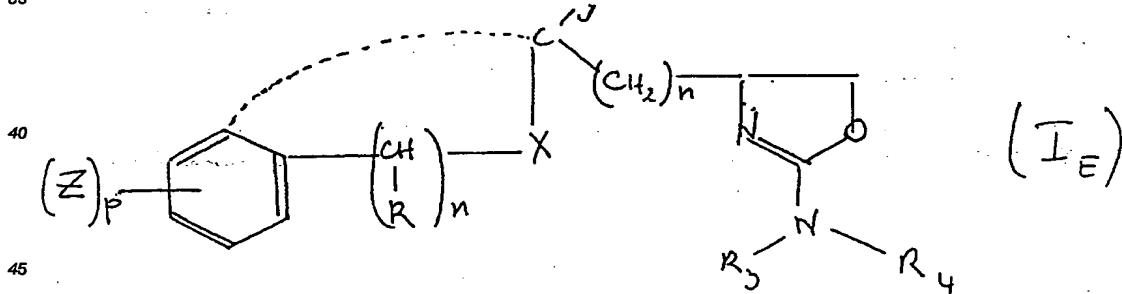
Pour autant que l'invention soit concernée, le terme alcoyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone désigne un radical hydrocarboné en chaîne linéaire ou ramifiée. Des exemples de ceux-ci sont butyle, terbutyle, néopentyle, n-hexyle, méthyle ou éthyle.

Un radical alcoxy inférieur comporte un radical alcoyle défini comme précédemment.

30 Parmi les halogènes, on citera plus particulièrement le fluor ou le chlore. Néanmoins, les dérivés bromés et iodés sont d'un intérêt équivalent.

25 Lorsque Y' forme avec le radical phényle adjacent à une structure bicyclique, les composés formés répondent à la formule générale I_E

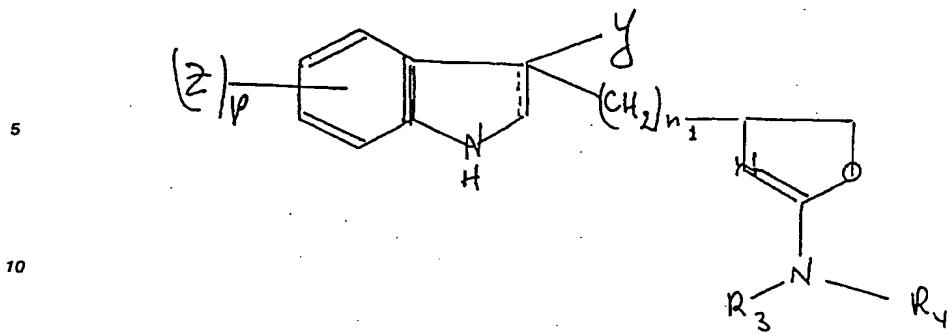
35



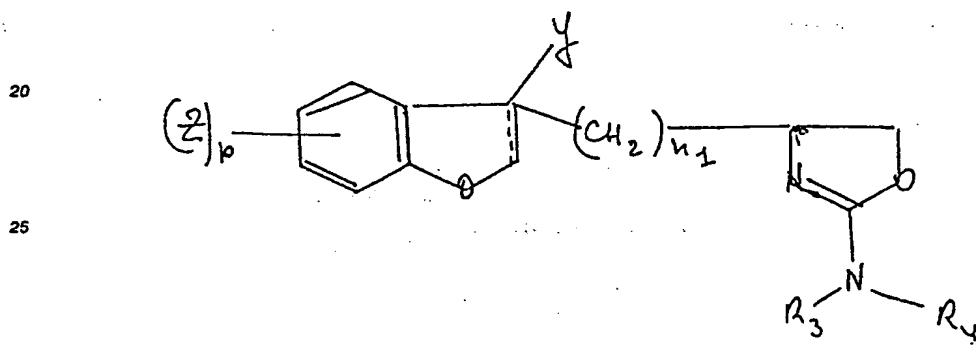
et sont des dérivés de l'indole de formule

50

55



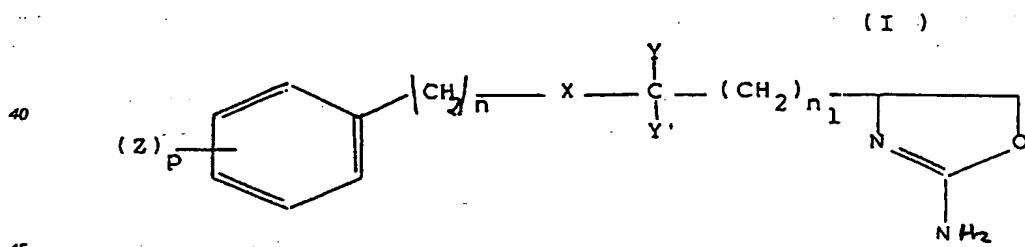
15 ou des dérivés du benzofuran de formule



et dans ce deux cas, Y représente de l'hydrogène ou forme avec le carbone adjacent, une double liaison et les autres substituants sont définis comme ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé d'obtention des composés de formule générale I :

35



dans laquelle Z est de l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de Carbone

50 X représente de l'oxygène, du soufre, un radical imino, un radical méthylène ou une liaison directe

Y représente de l'hydrogène

Y' représente de l'hydrogène

ou bien Y et Y' forment ensemble l'oxygène d'un groupe carbonyle

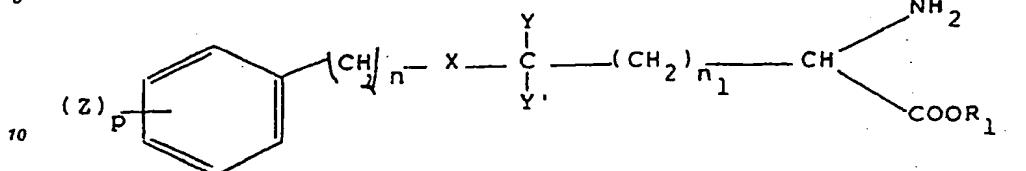
ou bien Y forme avec le radical phényle adjacent, lorsque n est égal à zéro, une structure bicyclique hétérocyclique, saturée ou non saturée choisie dans le groupe constitué par le benzofuran, l'indole l'indoline et le dihydrobenzofuran

n est égal à zéro ou 1

n1 est égal à 0, 1 ou 2

et p est égal à 1, 2 ou 3
qui consiste en ce que l'on réduit un dérivé aminé de formule générale II

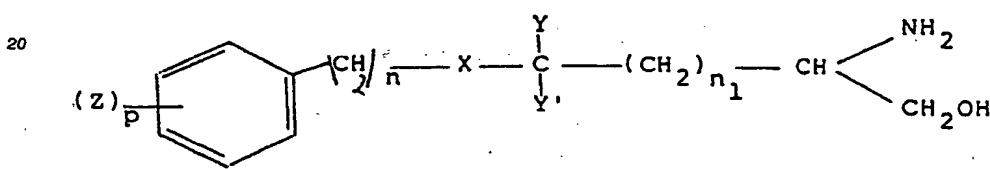
5



(III)

10 dans laquelle les substituants Z, p, n, X, Y, Y' et n₁ sont définis comme ci-dessus
15 et R₁ est un radical alcoyle inférieur ou de l'hydrogène par un hydrure mixte de métal alcalin, en un amino-alcool de formule générale III

20



(III)

25

dans laquelle les substituants Z, p, n, X, Y, Y' et n₁ sont définis comme ci-dessus
puis par action d'un halogénure de cyanogène en présence d'un agent alcalin, le transforme en une amino-oxazoline de formule I

30 Le procédé selon l'invention peut également être défini par les modes opératoires suivants, actuellement préférés :

- l'hydrure mixte de métal alcalin est un aluminohydrure de sodium ou de lithium
- la réduction est effectuée dans un solvant oxygéné comme un éther cyclique ou linéaire
- l'halogénure de cyanogène est le bromure de cyanogène
- l'agent alcalin est un acéate de métal alcalin et particulièrement l'acéate de sodium.

35 Les esters d'amino acides de formule générale II sont obtenus à partir des aldéhydes correspondants par réaction de Strecker, hydrolyse de la cyano-amine formée en amino-acide puis estérification (cf. R. Sola et al. *Tetrahedron Letters* 14 (1983) 1501).

40 En particulier, le benzyl oxy propanoate d'éthyle est préparé à partir du dibromopropionate d'éthyle selon le procédé décrit par W. GRASSMAN (Chem. Ber. 91 (1958) 538).

Le 4-(benzofuranyl-3)-2-aminoacétate d'éthyle est un produit nouveau. Il est obtenu selon un procédé semblable.

45 Les 2-amino-oxazolines selon l'invention se caractérisent par des propriétés pharmacologiques intéressantes, et notamment par des propriétés anti-dépressives, hypertensives et analeptiques vasculaires. Elles agissent sur les récepteurs α_2 , soit par un phénomène de blocage, soit par un effet agoniste. Ces molécules présentent un intérêt particulier par le fait qu'à faibles doses (100 à 500 mcg/kg par voie intraveineuse chez le chien anesthésié), elles manifestent une activité α_2 -bloquante qui se révèle par la suppression des vaso-constrictions primaires sous l'influence de la Dopamine, sans en altérer les vaso-dilatations secondaires (effet biphasique). Cet effet s'apparente donc à celui de la Yohimbine.

50 Une publication récente de J.A. SCOTT et F.T. CREWS, (J. Ph. Exp. Th. 224 (1982) 640), a montré qu'un traitement combiné d'un anti-dépresseur et d'un antagoniste α_2 provoquait une diminution rapide de la densité des récepteurs post-synaptiques (en 1 jour environ). Ce phénomène joue un rôle important, en particulier sur l'action des anti-dépresseurs en médecine humaine, en raccourcissant le temps de latence de leur efficacité. Il en résulte une plus grande rapidité d'action des produits de l'invention en tant qu'agent antidépresseur.

55 En raison de leurs propriétés pharmacologiques, les composés selon l'invention trouvent un emploi en thérapeutique comme médicament antidépresseur ou comme médicament antihypertenseur.

A ces fins, ils sont employés sous forme de compositions pharmaceutiques qui renferment à titre de

principe actif, au moins un composé de formule I sous forme racémique ou optiquement-active, ou un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non-toxique, pharmaceutiquement-acceptable.

5 Les composés selon l'invention sont destinés à être administrés de préférence par voie parentérale, buccale ou rectale.

Les formes pharmaceutiques selon l'invention sont donc celles qui conviennent pour l'administration par l'une de ces voies comme, par exemple, les comprimés nus ou enrobés, les dragées, les pilules, les gélules, les solutés ou suspensions injectables, les gouttes, les sirops, les solutions buvables, les préparations lyophilisées pour injection, les suppositoires.

10 La posologie pourra varier dans de larges proportions en fonction de la voie d'administration, de l'indication thérapeutique, de l'âge et du poids du sujet, de l'ancienneté de la maladie à traiter et, éventuellement, de la nature du composé de formule générale I.

15 En règle générale, la posologie unitaire s'échelonne de 0,1 mg à 250 mg et la posologie journalière varie chez l'adulte de 0,1 mg à 500 mg. La posologie unitaire par voie parentérale sera de préférence de 0,1 mg à 100 mg et la posologie unitaire par voie digestive sera de préférence de 0,2 mg à 250 mg.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

20 Stade A

3-benzyloxy-2-amino-propanol-1

25 A 5 g (2,2 mmoles) de 3-benzyloxy-2-amino-propanoate d'éthyle dans 100 ml d'éther éthylique sec, on ajoute 1,7 g (4,4 mmoles) d'alumino hydrure de lithium sous argon. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute par portions 10 g de bouillie de sulfate de sodium sec dans un peu d'eau. Le mélange résultant est filtré, broyé, lavé plusieurs fois au chlorure de méthylène. Le filtrat est lavé deux fois à l'eau et séché. Après évaporation du solvant, on recueille 3,69 g d'amino alcool. Rendement = 91%.

30 Stade B

4-(benzyloxy-méthyl) 2-amino-oxazoline

35 A 3,69 g (2 mmoles) de 3-benzyloxy-2-amino-propanol-1 dans 500 ml de méthanol anhydre, on ajoute 3,3 g (4 mmoles) d'acétate de sodium sec. Sous argon on ajoute, goutte à goutte, 2g2 (2 mmoles) de bromure de cyanogène dissout dans 6 ml de méthanol anhydre. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le méthanol est évaporé, le résidu est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle et lavé avec 10 ml d'eau.

40 La phase organique est séchée puis évaporée. On recueille 1,95 g de 2-amino-4-(benzyloxy-méthyl)-oxazoline. Rendement = 46%.

Le chlorhydrate est obtenu en traitant la base obtenue par une solution d'éther chlorhydrique.

Le spectre RMN et le spectre IR permettent d'établir la structure et de confirmer la substitution en position 4 et non pas en position 5.

4-(benzyloxy-méthyl) 2-amino-oxazoline.

45 Poids moléculaire de la base : 206,247

PF du Chlorhydrate : 128

Analyse	C	H	N%
Calculé	54,44	6,23	11,54
Trouvé	54,56	6,12	11,42

Les composés suivants ont été préparés par la même méthode :

55 EXEMPLE 2

4-phénoxy-méthyl 2-amino-oxazoline

Poids moléculaire de la base : 192,22

P F du bromhydrate : 160

5

Analyse	C	H	N%
Calculé	43,97	4,79	10,25
Trouvé	43,78	4,80	10,26

10

EXEMPLE 3

4-(2-chlorophénoxy méthyl) 2-amino-oxazoline.

Poids moléculaire de la base : 226,66

P F du fumarate : 172

15

Analyse	C	H	N%
Calculé	49,06	4,41	8,17
Trouvé	49,23	4,50	8,27

20

EXEMPLE 4

4-(4-méthoxyphenoxy methyl) 2-amino-oxazoline.

25

Poids moléculaire de la base : 222,246

P F du fumarate : 134

30

Analyse	C	H	N %
Calculé	51,07	5,84	10,82
Trouvé	50,96	5,77	10,72

35

40

45

50

55

Ex	Z	P.	n	X	Y/Y'
5	Cl(2)	1	zéro	0	H ₂
6	H		zéro	0	H ₂
7	CH ₃ O(4)	1	zéro	0	H ₂
8	H		1	0	H ₂
9	H		zéro	0	H ₂
10	Cl(4)	1	zéro	liaison directe	H ₂
11	Cl(2)	1	zéro	"	H ₂
12	H (isomère +)		zéro	"	H ₂
13	H		zéro	CH ₂	H ₂
14	H (isomère -)		zéro	CH ₂	H ₂
15	CH ₃ O (2)	1	zéro	CH ₂	H ₂
16	CH ₃ O (4)	1	zéro	CH ₂	H ₂
17	CH ₃ O (3,4)	2	zéro	CH ₂	H ₂
18	H		zéro	NH	Reste alcoylène*
19	Dichloro (2,3)	3	zéro	liaison directe	H ₂
	Methoxy (4)				
20	Hydroxy (4)	1	zéro	"	H ₂
21	Dichloro (2,6)	2	zéro	liaison directe	H ₂
22	Chlore (2)	1	zéro	"	H ₂
	isomère levogyre				
23	Chlore (2)	1	zéro	"	H ₂
	isomère dextrogyre				

*Reste alcoylène d'un noyau pyrrole
accolé au noyau benzenique

45

50

55

n°		PM (base)	PF°C (Sel) HCL	ANALYSE CENTESIMALE				NZ	
				Calculée			Trouvée		
				C	H	N	C		
5	zéro	226,6	172(1)	49,06	4,41	8,17	49,23	4,5	
	zéro	192,22	160(2)	43,97	4,79	10,25	43,78	4,80	
	zéro	222,24	134	51,07	5,84	10,82	50,96	5,77	
	zéro	206,24	128	54,44	6,23	11,54	54,56	6,12	
10	zéro	176,22	120/122	56,48	6,16	13,17	56,35	6,08	
	zéro	210,66	164	48,6	4,89	11,34	48,48	4,99	
15	zéro	210,66	158-160	48,6	4,89	11,34	48,72	4,99	
	zéro	176,22	128	56,48	6,16	13,17	56,62	6,30	
	zéro	190,24	137(2)	48,72	5,57	10,33	48,79	5,60	
	zéro	176,22	120	56,48	6,16	13,17	56,39	6,25	
20	zéro	206,24	136	54,44	6,23	11,54	54,35	6,31	
	zéro	206,24	162	54,44	6,23	11,54	54,61	6,37	
	zéro	236,27	173	52,85	6,28	10,27	52,60	6,33	
	zéro	215,25	202	61,53	5,53	15,38	61,36	5,46	
25	zéro	275,14	200	42,4	4,2	8,99	42,22	4,25	
	zéro	192,22	164	52,52	5,73	12,25	52,35	5,86	
	zéro	245,11	172	42,66	3,94	9,95	42,80	4,05	
30	zéro	210,66	126	48,60	4,89	11,34	48,45	4,99	
	zéro	210,66	129	48,60	4,89	11,34	48,45	4,96	

1 - Fumarate

36 2 - Bromhydrate

Exemple de préparation des énantiomères des composés selon l'invention

40

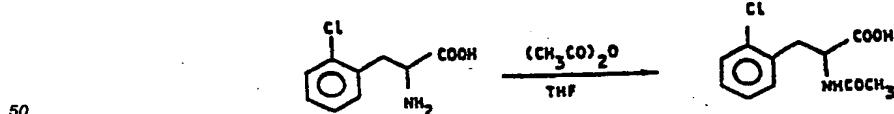
Stade A

(O-chloro phényl)-3-amino-2-propanol-1 optiquement actif

45

a) N-acylation :

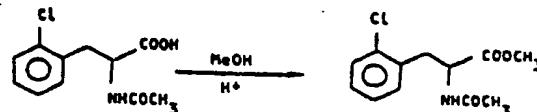
46



Une suspension de 60 g (0,30 M) d'ortho-chloro-phényl alanine, dans 1 l de tétrahydrofurane est agitée 55 une nuit à température ambiante ; on ajoute alors 75 cm³ d'eau, puis on évapore le THF sous vide. On filtre 63,3 g d'un précipité blanc fondant à 162° C suffisamment pur pour être utilisé par ailleurs. Rendement : 85%

b) Estéification :

5

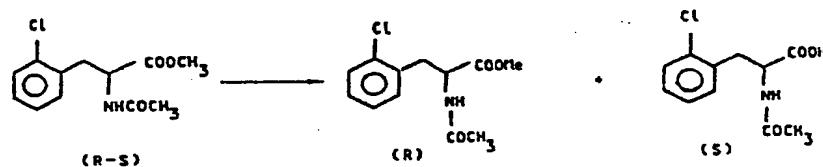


10

5,4 g d'amido-acide (0,022 M) dissous dans 50 cm³ d'acide sulfurique concentré sont mis à reflux 4 heures. Le mélange est alors dilué dans l'eau. On concentre sous vide, on extrait à l'éther. Après lavages à la soude et à l'eau, l'évaporation des phases étherées donne 4,75 g d'une huile, dont les spectres IR et RMN correspondent au produit attendu.

15 Rendement : 83,3%

c) Hydrolyse enzymatique :

20
25

49 g d'amido-ester sont mis en suspension dans 1 l d'eau à pH = 7,5. On ajoute 500 mg de subtilisine sous bonne agitation, le pH est régulé à 7,5 par adjonction de soude 0,2 N. Après 2 heures, le pH est stabilisé. On extrait l'ester au chlorure de méthylène ; la phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 avec H₂SO₄, est extrait à l'acétate d'éthyle. On extrait 20 g d'acide et 20 g d'ester.

Rendement : 87%

Les spectres I.R. et RMN sont en accord avec les structures attendues.

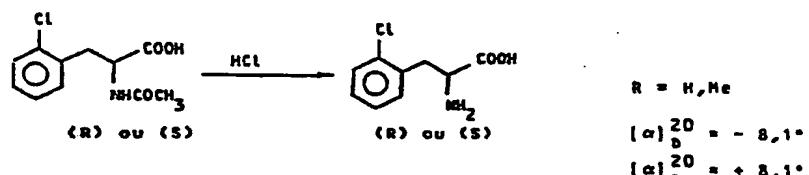
35

ester = + 14,6°

acide : - 11,5°

40 d) Hydrolyse :

45



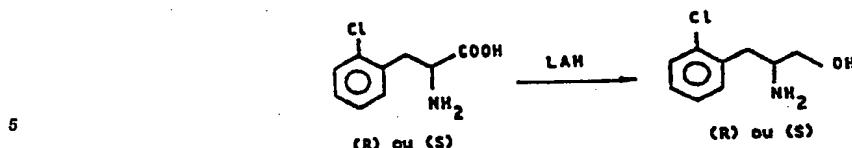
50

L'amido-acide et l'amido-ester sont hydrolysés de manière identique par reflux durant 1 heure dans HCl 5N.

Après refroidissement, le précipité est lavé avec le minimum d'eau, puis repris à l'ammoniaque pour libérer la base. Le précipité blanc obtenu est lavé à l'eau.

Rendement quantitatif.

Stade B



10 A une suspension de 6,45 g de LiAlH₄ (0,169 M ; 2 éq.) dans 500 cm³ de THF sec, on ajoute en refroidissant 16,9 g (0,084 M) d'amino-acide. On chauffe ensuite au reflux 4 heures.

Après refroidissement, le mélange est traité par une bouillie de Na₂SO₄ ; le solide est filtré et lavé plusieurs fois au méthanol. Après évaporation et traitement acido-basique, les amino-alcools sont suffisamment purs pour être utilisés.

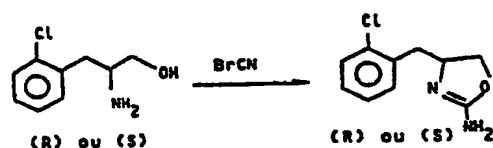
15

$$[\alpha]_D^{20} = + 18^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = - 15,15^\circ$$

20

Stade C

25



30

La cyclisation s'effectue comme déjà décrit pour les composés racémiques. Les anénantiomères obtenus présentent les pouvoirs rotatoires suivants

35

isomère dextrogyre $[\alpha]_D^{20} = + 0,85^\circ$

40

isomère levogyre $[\alpha]_D^{20} = - 10^\circ$

45 ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSÉS SELON L'INVENTION

La recherche de l'activité pharmacologique des composés selon l'invention a abouti à la découverte d'un ensemble de propriétés intéressantes :

- 1) les récepteurs adrénergiques centraux et périphériques.
- 2) L'appareil cardiovasculaire.
- 3) Le système nerveux central.

1) ACTIVITÉ VIS-A-VIS DES RÉCEPTEURS ADRENERGIQUES

55 Chez le lézard (*anolis carolinensis*), il y a une relation à forte corrélation entre les récepteurs α_2 et l'hormone MSH agissant au niveau des mélanocytes de la peau. Le noircissement, qui résulte du traitement par le MSH, est antagonisé par les α_2 agonistes (clonidine), alors que les α_2 antagonistes induisent eux-mêmes le phénomène (Carter and Shuster, Br. J. Pharmacol. (1982), 75, 169-176).

Les essais effectués dans notre laboratoire aboutissent au même résultat, le guppy étant soumis à l'action du méclofénoxate (Lucidril), substance connue comme agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le noircissement du poisson ainsi provoqué est antagonisé par les α_2 agonistes, comme la clonidine.

Les essais réalisés à partir des composés selon l'invention ont montré deux sortes d'activités :

5 1) Certaines des molécules (composés des exemples 11,22,23,24) ont une activité comparable à celle de la clonidine (α_2 agoniste), c'est-à-dire qu'elles antagonisent le noircissement provoqué par le méclofénoxate.

2) D'autres molécules (composés des exemples 6 et 19) ont une activité comparable à celle des antagonistes α_2 , comme la yohimbine, et provoquent spontanément le noircissement

10

2) ACTIVITE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE

Chez le chien anesthésié, l'injection des produits selon l'invention provoque une hypertension durable, à des doses relativement faibles, allant de 0,05 à 1 mg/kg I.V.

15 L'activité tensive est associée selon le cas, à une vasodilatation primaire de courte durée, suivie d'un état de vasoconstriction plus ou moins durable, ou à une vasoconstriction primaire durable. Parmi les substances possédant une activité du premier type (vasodilatation primaire), on note le composé de l'exemple 2 qui montre, par ailleurs, un effet antagoniste de la vasoconstriction de l'artère mésentérique à la dopamine (effet connu comme étant de type α_2 adrénnergique), ce qui confirme l'origine du noircissement 20 de ces substances au niveau des mélanocytes.

Parmi les substances induisant une activité vasoconstrictive d'emblée (baisse des débits artériels fémoraux), on note, par exemple les composés des exemples 6 et la clonidine.

3) ACTIVITE AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL CHEZ LA SOURIS

25

L'activité des produits a été recherchée sur différents tests pharmacologiques :

1) Activité sur la température centrale chez la souris

2) Activité antidépressive chez la souris :

30 a) hypothermie à la réserpine

b) hypothermie à l'apomorphine

c) toxicité à la yohimbine

35 3) Activité motrice chez la souris.

1°) ACTIVITE SUR LA TEMPERATURE CENTRALE CHEZ LA SOURIS

L'administration des produits selon l'invention aboutit à une baisse de température des animaux, à l'exemple de la clonidine, à des doses allant de 0,75 à 20 mg/kg. Ces substances ont des propriétés comparables à celles de la yohimbine chez le poisson et chez le chien anesthésié. Ceci confirme l'identité d'action entre ces substances et la clonidine au niveau des récepteurs α_2 .

2°) ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE CHEZ LA SOURIS

Certaines substances des composés selon l'invention présentent des propriétés antidépressives 40 sur la plupart des tests cités :

		HYPOTHERMIE		TOXICITE
		RESERPINE	APOMORPHINE	
45	Composé N° 2	0	+	+
	" " 9	+	+	+
50	" " 12	0	+	+
	" " 14	+	+	+
	" " 16	+	+	0
55	" " 18	+	+	-

3°) ACTIVITE MOTRICE CHEZ LA SOURIS

A l'exception du composé de l'exemple 18, toutes les substances ayant une activité centrale ou antidiépressive et/ou ayant une activité antagoniste ou agoniste sur les récepteurs α_2 diminuent l'exploration chez la souris, à l'exemple de la clonidine.

5 4) ACTIVITES ANNEXES

1*) ACTIVITE DIURETIQUE CHEZ LA SOURIS

Quelques molécules ont une activité diurétique, cette activité restant dans l'ensemble modérée. La clonidine peut exercer elle-même des activités diurétiques, mais dans cette série, il n'y a pas de corrélation entre les propriétés α_2 agonistes et diurétiques.

10 2*) ACTIVITE DIABETOGENE

Seules les substances ayant une activité centrale comparable à celle de la clonidine ont, comme elle, une activité diabétogène expérimentale.

15 DISCUSSION ET CONCLUSION

Le spectre d'activité pharmacologique des composés selon l'invention peut être résumé comme suit :

- 1) Une activité antidiépressive puissante observée sur la plupart des tests pharmacologiques.
- 2) Une activité α_2 agoniste de type clonidine, suggérant une possible action dans l'hypertension.
- 20 3) Une activité α_2 antagoniste qui, liée à une activité antidiépressive, peut permettre l'obtention, en thérapeutique, d'une amélioration plus rapide de l'état dépressif.

25

30

35

40

45

50

55

ETUDE BIOLOGIQUE DES COMPOSES SELON L'INVENTION

5 ACTIVITE DES PRODUITS SUR LES TESTS D'INHIBITION D'UPTAKE DES
NEUROTRANSMETTEURS ET D'AFFINITE SUR LE RECEPTEUR α_2 "IN VITRO"

10

15

20

25

30

35

40

45

50

PRODUITS	UPTAKE NEUROTRANSMETTEUR IN VITRO IC 50 M			AFFINITE RECEPTEURS α_2 IN VITRO IC 50 M
	NAd	5-HT	DA	
DISIPRAMINE	$1,3 \times 10^{-8}$			
IMIPRAMINE				
DOPAMINE				
PHENTOLAMINE				
CLONIDINE				
1-OAZOXAH				
ex. 5	$> 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-6}$	$7,2 \times 10^{-6}$	$2,2 \times 10^{-8}$
ex. 6	nul à 10^{-5}	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$	$2,9 \times 10^{-8}$
ex. 7	nul à 10^{-5}	$> 10^{-5}$	nul à 10^{-5}	$3,3 \times 10^{-8}$
ex. 8	nul à 10^{-5}	$> 10^{-5}$	nul à 10^{-5}	$1,5 \times 10^{-7}$
ex. 9	$1,7 \times 10^{-6}$	$5,3 \times 10^{-5}$	$8,3 \times 10^{-6}$	$> 10^{-7}$
ex. 10	$4,0 \times 10^{-6}$	$4,0 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$	$> 10^{-7}$
ex. 11	$2,5 \times 10^{-6}$	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$	$3,6 \times 10^{-8}$
ex. 12	$4,0 \times 10^{-7}$	$> 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-6}$	$4,4 \times 10^{-8}$
ex. 13	$2,3 \times 10^{-7}$	nul à 10^{-6}	nul à 10^{-6}	$2,7 \times 10^{-9}$
ex. 14	10^{-6}	nul à 10^{-6}	nul à 10^{-6}	$4,0 \times 10^{-9}$
ex. 15	10^{-6}	nul à 10^{-6}	nul à 10^{-6}	$3,7 \times 10^{-9}$
ex. 16				$> 10^{-7}$
ex. 17				$> 10^{-7}$
ex. 18				$1,5 \times 10^{-9}$
ex. 20				$> 10^{-7}$
ex. 21				$1,9 \times 10^{-9}$
ex. 22				$2,7 \times 10^{-9}$
ex. 23				$3,3 \times 10^{-9}$
ex. 24				$1,5 \times 10^{-8}$

NAd = Noradrénaline

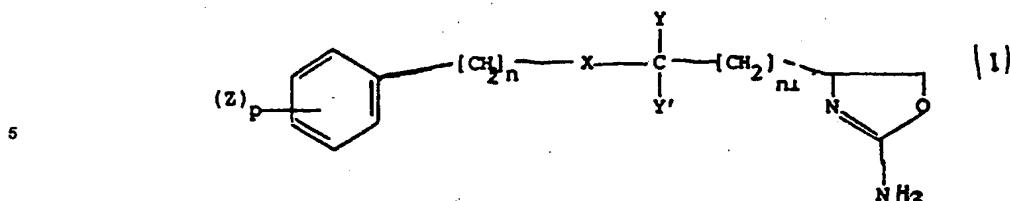
5-HT = 5-hydroxytryptophane

DA = Dopamine

55

Revendications

1. Les 2-amino oxazolines de formule générale I



10 dans laquelle Z est de l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de Carbone
 X représente de l'oxygène, du soufre, un radical imino, un radical méthylène ou une liaison directe
 Y représente de l'hydrogène
 Y' représente de l'hydrogène
 ou bien Y et Y' forment ensemble l'oxygène d'un groupe carbonyle
 ou bien Y' forme avec le radical phényle adjacent lorsque n est égal à zéro, une structure bicyclique, hétérocyclique, saturée ou non saturée, choisie dans le groupe constitué par le benzofuran, l'indole, l'indoline et le dihydrobenzofuran

15 n est égal à zéro ou 1
 n1 est égal à 0, 1 ou 2
 et p est égal à 1, 2 ou 3
 sous forme racémique ou optiquement active

20 2. Les sels des composés selon la revendication 1° avec un acide minéral ou organique.
 3. Les isomères optiquement-actifs des composés selon l'une des revendications 1° ou 2°.

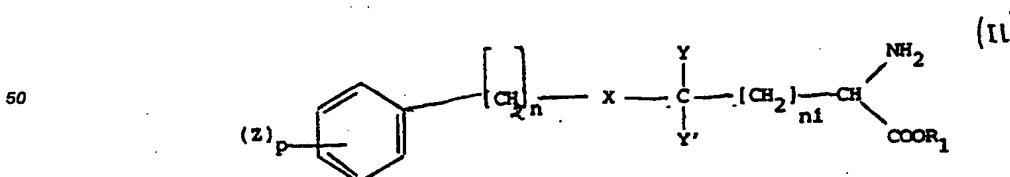
25 4. Un composé selon la revendication 1°, à savoir la 4-phénoxyméthyl 2-amino oxazoline.
 5. Un composé selon la revendication 1° ou la revendication 2°, à savoir la 4-benzyloxyméthyl 2-amino oxazoline et son chlorhydrate.

30 6. Un composé selon la revendication 1° ou la revendication 2°, à savoir la 4-[(2-chlorophényle)méthyl oxyméthyl] 2-amino oxazoline et son chlorhydrate.

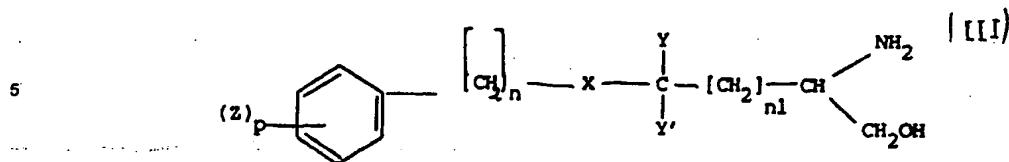
35 7. Un composé selon la revendication 2°, à savoir la 4-[(2,6-dichlorophényle) méthyoxyethyl] 2-amino oxazoline et son chlorhydrate.

40 8. Un composé selon la revendication 1° ou la revendication 2), à savoir la 4-[(2,3-dichloro 4-méthoxyphényle) méthyl] 2-amino oxazoline et son chlorhydrate.

45 9. Un procédé d'obtention des composés de formule I selon la revendication 1° qui consiste en ce que l'on réduit un dérivé aminé de formule II racémique ou optiquement-actif



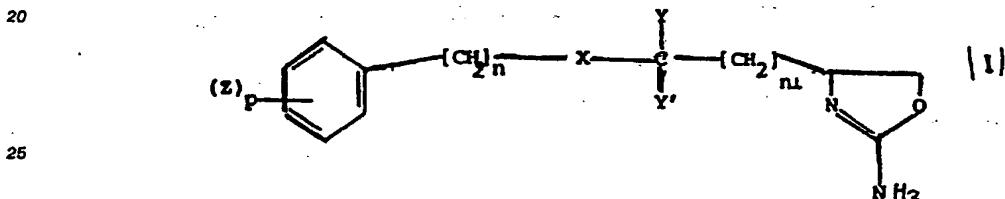
55 dans laquelle les substituants Z, p, n, X, Y, Y' et n1 sont définis comme à la revendication 1° et R1 est un radical alcoyle inférieur ou de l'hydrogène par un hydrure mixte de métal alcalin, en un amino-alcool de formule générale III



10 sous forme racémique ou optiquement-active
dans laquelle les substituants Z, p, n, X, Y, Y' et n₁ sont définis comme à la revendication 1,
puis par action d'un halogénure de cyanogène en présence d'un agent alcalin, le transforme en une
amino-oxazoline de formule I sous forme racémique ou optiquement-active.

15 **Claims**

1. The 2-amino oxazolines having the general formula I



30 wherein Z is a hydrogen, a halogen atom, an alkoxy radical having from 1 to 6 carbon atoms.
X is an oxygen, a sulphur, an imino radical, a methylen radical or a direct link
Y is a hydrogen
Y' is a hydrogen
or Y and Y' together form the oxygen of a carbonyl group.
or Y' forms with the adjacent phenyl ring, when n is zero, a bicyclic, heterocyclic, unsaturated or
35 saturated structure selected from the group consisting of benzofuran, indole, indoline and dihydroben-
zofuran.
n is equal to zero or 1
n₁ is equal to zero, 1 or 2
and p is equal to 1, 2 or 3
40 in the racemic or optically-active form.

45

2. The salts of the compounds according to claim 1 with a mineral or organic acid.

3. The optically-active isomers of the compounds according to any of the claims 1 or 2.

4. A compound according to claim 1, i.e. 4-phenoxyethyl 2-amino oxazoline.

5. A compound according to claim 1 or claim 2, i.e. 4-benzyloxymethyl 2-amino oxazoline and its hydrochloride.

50

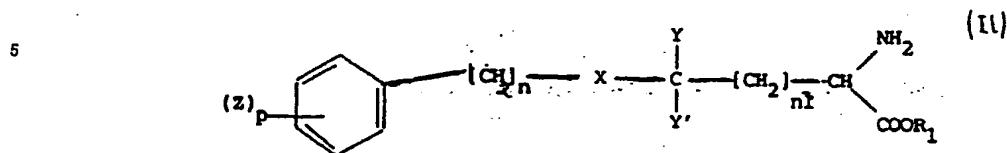
6. A compound according to claim 1 or claim 2, i.e. 4-[(2-chlorophenyl)methyl oxymethyl] 2-amino oxazoline and its hydrochloride.

7. A compound according to claim 2, i.e. 4-[(2,6-dichlorophenyl) methyloxymethyl] 2-amino oxazoline and its hydrochloride.

55

8. A compound according to claim 1 or claim 2, i.e. 4-[(2,3-dichloro 4-methoxyphenyl) methyl] 2-amino oxazoline and its hydrochloride.

9. A process for producing the compounds of formula I according to claim 1° which consists in that an amino derivative of general formula II in the racemic or optically-active form

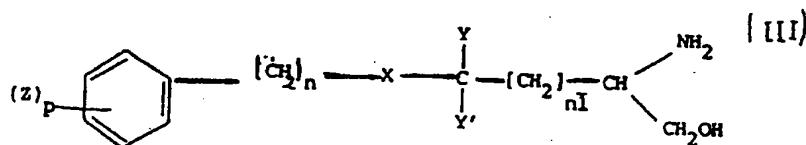


10

wherein the definitions of the substituents Z, p, n, X, Y, Y' and n1 are defined as in claim 1° and R1 is a lower alkyl radical or a hydrogen is reduced by means of an alkali metal mixed hydride, into an amino-alkanol of general formula III

15

20



25

in the racemic or optically-active form
in which the substituents Z, p, n, X, Y, Y', and n1 are defined as in claim 1° then transforms it into an amino oxazoline of formula I, by means of a cyanogen halide in the presence of a basic agent, in the racemic or optically-active form.

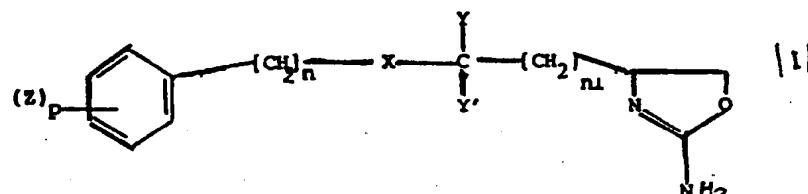
30

Patentansprüche

35

1. Die neue 2-Amino oxazoline der allgemeinen Formel I

40



45

worin Z ein Wasserstoff atom, ein Halogen atom, ein C1 - C6 alkoxy Rest ist,
X für ein Sauerstoff, ein Schwefelatom, ein Imino gruppe, ein Methylen rest, oder eine direkte Bindung steht
Y ein Wasserstoff atom ist,
Y' ein Wasserstoff atom ist,
oder Y und Y' zusammen das Sauerstoff atom einer Karbonyl gruppe bilden
oder Y' mit der nachbarten Phenyl rest, wenn n gleich Null ist,
eine bicyclische-heterocyclische, gesättigte oder ungesättigte Ring Struktur bildet der aus der gruppe von Benzofuran, Indol, Indolin, und Dihydrobenzofuran gewählt ist
n gleich Null oder 1 ist
n1 gleich Null, 1, oder 2 ist
und p gleich 1, 2, oder 3 ist
in razemischen oder optisch-aktiven Form.

50

55

2. Die Salze der Verbindungen nach Anspruch 1° mit einer anorganischen oder organischen Säure.

3. Die optisch-aktive Isomere der Verbindungen nach einer der Ansprüche 1 oder 2

4. Eine Verbindung nach Anspruch 1 d.h. 4-phenoxyethyl 2-amino oxazolin.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1⁺ oder Anspruch 2⁺ d.h. 4-benzyloxymethyl 2-amino oxazolin und dessen Hydrochlorid.

6. Eine Verbindung nach Anspruch 1⁺ oder Anspruch 2⁺ d.h. 4-[(2-chlorphenyl)methyl oxymethyl] 2-amino oxazolin und dessen Hydrochlorid.

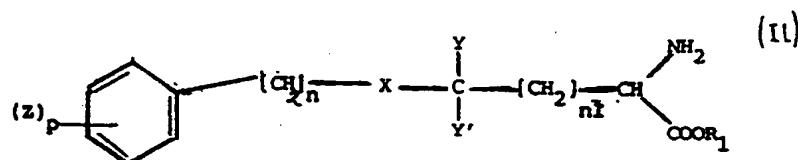
7. Eine Verbindung nach Anspruch 2⁺ d.h. 4-[(2,6-dichlorphenyl)methoxyethyl] 2-amino oxazolin und dessen Hydrochlorid.

8. Eine Verbindung nach Anspruch 1⁺ oder Anspruch 2⁺ d.h. 4-[(2,3-dichlor 4-methoxyphenyl)methyl] 2-amino oxazolin und dessen Hydrochlorid.

9. Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1⁺ das darin besteht dass ein amino Derivat der allgemeinen Formel II in der razemischen oder optisch aktiven Form,

20

25



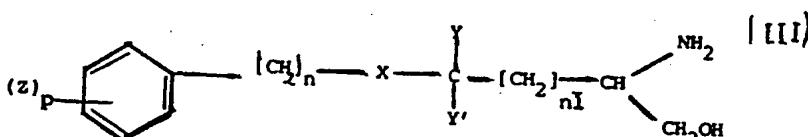
30

worin die Substituenten Z, p, n, X, Y, Y' und n_I wie in Anspruch 1⁺ definiert sind und R₁ ein niedrig Alkyl Rest oder ein Wasserstoff atom ist mittels eines Alkalimetall misch-hydrid in einem Amino alkanol der allgemeinen Formel III

35

40

45



50

55